

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

POUR LE

N° 567

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François-Yves GOARIN

Ancien Interne de l'Hôpital de Brest.

Né le 14 mars 1911, à Troguery (Côtes-du-Nord).

Indications Thérapeutiques de l'Acide L Ascorbique en dehors du Scorbut

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

François-Yves GOARIN

Ancien Interne de l'Hôpital de Brest.

Né le 14 mars 1911, à Troguery (Côtes-du-Nord).

Indications Thérapeutiques de l'Acide L Ascorbique en dehors du Scorbut

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Maurice VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD ... Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite)

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
CARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULÉ.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	Clinique chirurgicale
BROCCQ.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Qu'ils soient ici remerciés pour tout le
mal qu'ils se sont donnés pour moi.*

A MA FEMME BIEN-AIMÉE

A MA SŒUR, A MON FRÈRE A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPER

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Pour le grand honneur qu'il m'a fait en
acceptant de présider cette thèse.*

A MES MAÎTRES DE RENNES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE DAMANY

*Sa science et sa douceur me furent un
continuel sujet d'admiration.*

MM. MASSOT ET PELLE

Qui m'ont initié à la médecine.

A MES MAÎTRES DE BREST :

MM. POULIGUEN, DE LA MARNIERE, TEURNIER

INTRODUCTION

Il y a peu de temps encore l'application thérapeutique des vitamines paraissait très claire : certaines affections typiques tels que le scorbut, le béri-béri,.. étant déterminées par leur absence, il était évidemment indiqué de prescrire la vitamine correspondante pour guérir, comme pour prévenir ces affections. La quantité de vitamine suffisante pour empêcher l'apparition du syndrome spécifique pouvait servir à définir le besoin de l'organisme en cette vitamine.

Mais lorsqu'il fut possible au médecin d'utiliser les vitamines à l'état de corps purs, chimiquement définis, en quantité relativement grande et pour des maladies très différentes, les propriétés thérapeutiques des vitamines et en particulier de l'acide ascorbique, se révélèrent beaucoup plus étendues que n'aurait pu le laisser prévoir leur action spécifique et il apparut que le besoin vitaminique de l'organisme n'était pas suffisamment défini par l'absence du syndrome spécifique.

En effet, les vitamines se sont montrées efficaces, alors qu'il n'y avait pas carence cliniquement patente, et pour des maladies aussi diverses que la pneumonie, la myasthénie, diverses hémorragies,... qui ne sau

raient en aucune manière être considérées comme des avitaminoses. Il n'est pas possible non plus, pour justifier ces actions thérapeutiques, d'invoquer une sorte de spécificité chimique semblable par exemple à l'action de l'arsenic dans la syphilis.

En réalité c'est la conception même de vitamine et d'avitaminose, que ces nouvelles indications thérapeutiques sont en passe de transformer et c'est cette idée générale que nous nous efforcerons d'illustrer par des exemples pratiques, d'intérêt clinique.

Ainsi, et SZEUT-GYÖRGYI insiste sur cette conception moderne des avitaminoses, « *Le scorbut n'est pas le premier signe d'un manque de vitamine, mais un syndrome prémortel très tardif, et entre la santé parfaite et le scorbut la frontière est extrêmement vague* ». Une insuffisance dans l'apport de vitamine C, trop faible pour produire aucun symptôme spécifique, pourra cependant se manifester à l'occasion d'un « facteur de révélation » (MOURIQUAND) et cette « dystrophie inapparente » (MOURIQUAND) se révélera alors brusquement au clinicien : ainsi, au cours d'une carence asymptomatique, un déséquilibre alimentaire, une poussée de croissance, la parturition, une infection, une intoxication, ou même simplement une variation météorologique pourra faire éclater la maladie apparente, alors que dans les mêmes circonstances, l'individu qui reçoit un taux plus élevé de vitamine, restera indemne.

Ainsi MOURIQUAND, crée-t-il la notion de « pré-méiologie » et partant de « préthérapeutique ».

Et l'on peut conclure avec SZENT-GYÖRGYI, que « le véritable champ des futures recherches médicales sera « l'immense territoire qui s'étend entre l'état de santé « et l'état d'avitaminose ».

L'ACIDE ASCORBIQUE COMME AGENT THERAPEUTIQUE

Propriétés :

Les propriétés de l'acide ascorbique conditionnent son emploi thérapeutique.

L'acide ascorbique est un corps soluble dans l'eau, qui se détruit facilement, surtout en présence d'oxygène; des traces de métaux lourds favorisent cette destruction; en milieu acide, l'acide ascorbique est plus stable. Ces notions, on le verra, ont leur importance, dans l'alimentation et la diététique.

Au point de vue chimique sa constitution est parfaitement élucidée grâce aux travaux de HAWORTH, HIRST, MICHEL; sa synthèse a été réalisée à partir des sucres (REICHSTEIN, HAWORTH); c'est en effet un corps très voisin du glucose : sa molécule, comprenant six carbones, est surtout caractérisée, par deux groupes oxhydryles fixés à une double liaison. Le corps possède une acidité marquée, et il est pratiquement administré sous forme de l-ascorbate de sodium. D'autre part, sa propriété la plus remarquable est son pouvoir réducteur élevé qui explique sans doute certaines de ses actions thérapeutiques et qui est utilisé par ailleurs pour le déceler. Cette réductibilité est, on le sait, réversible et l'acide ascorbique inter-

vient ainsi dans le maintien de l'équilibre d'oxydo-réduction des tissus.

Répartition :

La répartition de l'acide ascorbique est très importante à connaître pour le thérapeutique et cela à deux points de vue très différents : sa répartition dans le monde végétal permettra son emploi en diététique, et nous verrons que cet emploi, très commode, est souvent avantageux parce qu'il fait appel à d'autres vitamines associées; d'autre part sa répartition dans l'organisme humain, en faisant entrevoir son métabolisme, permettra de comprendre qu'il y ait carence en acide ascorbique au cours de certaines lésions viscérales (surrénales).

a) *Au point de vue diététique*, notons tout de suite que l'acide ascorbique est détruit par la cuisson, et d'autre part qu'il n'existe plus dans la plupart des conserves alimentaires, et notamment, ce qui est capital, les laits conservés, en sont dépourvus.

L'acide l-ascorbique se rencontre dans un grand nombre de fruits et de légumes, mais il est particulièrement abondant dans le citron, l'orange, l'ananas, le pamplemousse, le cassis, les groseilles et les fraises. Par contre, son origine animale ne peut avoir d'intérêt thérapeutique, en raison de la cuisson, que dans deux cas : d'abord le cas du lait frais qui en fournit des quantités très importantes : 0,5 à 2 mg. % (lait de vache), 4 à 7 mg. % (lait de femme); et d'autre part,

le cas du foie de veau cru : il paraît aujourd'hui très vraisemblable qu'une grande part de l'action thérapeutique de la méthode de Whipple pourrait bien être le fait de l'acide ascorbique.

b) *Répartition dans l'organisme.* — Cette répartition qui a été étudiée par GIROUD et ses collaborateurs paraît en relation avec l'activité fonctionnelle des divers tissus ou organes. Chez l'homme, dont l'organisme est carenable, ce taux est fonction de l'apport vitaminique. Il faut insister sur trois organes particulièrement riches; ce sont trois glandes endocrines : l'hypophyse, la surrénale et le corps jaune, leur taux est de l'ordre de 100 mgr. pour 100 grs. A l'opposé, le tractus digestif, et les muscles sont particulièrement pauvres. Entre ces deux groupes, des valeurs moyennes se rencontrent dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

Métabolisme de l'acide ascorbique :

Comment cet agent thérapeutique sera-t-il absorbé ou détruit ? Chez l'homme, tout l'acide ascorbique est d'origine exogène, puisque son organisme est incapable d'en accomplir la synthèse.

L'acide ascorbique, n'est pas détruit par l'acidité du suc gastrique; nous rappelons à ce sujet que la vitamine C est elle-même très acide, et qu'une solution aqueuse à 5 pour 100 est à un pH de 2,2. Au contraire, dans l'intestin, une partie de l'acide ascorbique paraît détruite. D'ailleurs dans certaines lésions

du tube digestif, il peut arriver, semble-t-il, que l'absorption se fasse mal, soit que le transit soit trop rapide, soit du fait même des modifications de la muqueuse digestive : ainsi l'apport vitaminique restant normal, une hypovitaminose pourra cependant se constituer (MOURIQUAND).

La destruction de l'acide ascorbique paraît être fonction de son intervention dans les processus biologiques et cette destruction s'accroît lorsque le métabolisme se trouve augmenté, soit par le travail musculaire, soit par l'élévation de la température centrale, soit sous l'action de certaines hormones, et notamment de la thyroxine.

L'élimination de l'acide ascorbique se fait par les urines : elle est fonction de la quantité présente dans l'organisme, et elle cesse au-dessous d'un certain taux sanguin. Chez l'homme, l'élimination normale paraît être de l'ordre de 20 à 30 mgr. par jour.

Besoins en acide ascorbique :

On sait que chez la plupart des espèces animales, l'organisme est capable de faire la synthèse de l'acide ascorbique; il n'est donc pas nécessaire de le fournir par l'alimentation, et pour ces animaux l'acide l-ascorbique se comporte comme une hormone dont le taux sanguin est l'objet d'une régulation. Au contraire, pour l'homme, ainsi que pour le singe et le cobaye, il existe un « besoin en acide ascorbique » parce que l'organisme ne peut faire la synthèse de

ce corps qui mérite dans ce cas le nom de vitamine; on admet qu'il est nécessaire de réaliser un certain taux sanguin et surtout une certaine élimination urinaire correspondant à un « état de saturation de l'organisme ». Ce besoin semble être de l'ordre de 40 à 60 mg. par jour; il est plus élevé chez l'enfant : il est bas chez le nourrisson : de 8 à 15 mg.

Manière de prescrire l'acide ascorbique. — L'acide ascorbique peut être utilisé par plusieurs voies et d'abord par la voie buccale : il sera administré par cette voie sous la forme de comprimés ou par les jus de végétaux riches en cette vitamine. Mais la voie intramusculaire et surtout intraveineuse sont généralement plus efficaces, et plus régulières; ce sont les seules possibles lorsque l'acide ascorbique n'est pas absorbé par la voie digestive; par ces voies on utilise l'ascorbate de sodium.

Les doses à utiliser dépendent évidemment de la grandeur du déficit : on peut donner chez l'enfant des doses quotidiennes de 25 à 100 mg. et chez l'adulte 100 à 1000 mg. En général des doses un peu fortes (200 à 300 mg.) sont avantageuses.

Notons enfin que l'association à d'autres facteurs comme le permet le jus de citron semble augmenter l'efficacité (FIESSINGER, DUPUY, AUSSANNAIRE).

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DE L'ACIDE ASCORBIQUE A L'EXCLUSION DE SON ACTION VITAMINIQUE

Le fait capital au point de vue thérapeutique, c'est que l'acide ascorbique n'est pas toxique : il est possible d'administrer des doses considérables sans danger. On ne connaît pas d'hypervitaminose C. Par ailleurs ses propriétés physiologiques et pharmacodynamiques, sont nombreuses et complexes.

Transport d'hydrogène :

En raison de ses propriétés oxydo-réductrices, l'acide ascorbique paraît surtout fonctionner comme transporteur d'hydrogène. On connaît les théories modernes sur le rôle de l'hydrogène dans les oxydations cellulaires; l'acide ascorbique serait d'après SZENT-GYÖRGYI le dernier membre d'une chaîne de transporteur d'hydrogène avant l'intervention de l'oxygène; et son action serait catalysée par une diastase : l'ascorbase. En fait, on sait depuis longtemps (HÖGER) que la consommation d'oxygène par les tissus diminue au cours de la carence et qu'elle augmente par addition d'acide ascorbique.

Catalyse :

L'acide ascorbique paraît catalyser un grand nombre de réactions diastasiques (amylase, estérase hépatique...) seul, ou en présence du fer. Il catalyse également la désamination des acides aminés.

Pharmacodynamie :

L'acide ascorbique ralentit le rythme cardiaque, il détermine, à hautes doses, une légère hypotension artérielle par vasodilatation périphérique. D'autre part, il augmenterait les mouvements péristaltiques, se comportant ainsi dans une certaine mesure comme un agent parasympathicomimétique.

D'autre part, l'acide ascorbique peut intervenir en modifiant l'action d'autres agents pharmacodynamiques : c'est ainsi qu'il paraît modifier l'action de l'adrénaline; il pourrait favoriser l'action de l'acétylcholine.

Action métabolique :

a) L'acide ascorbique déterminerait de l'*hypoglycémie* selon STEPP, SCHROEDER, ALTENBURGER; le glycogène diminue au cours de la carence; l'acide ascorbique paraît agir ici par l'intermédiaire du pancréas et, peut-être aussi, de la cortico-surrénale.

b) L'acide ascorbique intervient, semble-t-il, dans le métabolisme musculaire : ainsi le muscle cardiaque est particulièrement riche en acide ascorbique; il

semble que l'acide ascorbique favorise les phénomènes de récupération après la contraction musculaire. Au cours de la carence des modifications considérables interviennent dans le métabolisme musculaire: diminution du glycogène, de l'acide créatine-phosphorique, augmentation de l'acide lactique.

c) Enfin le métabolisme des *tissus d'origine conjonctive*, paraît en étroite relation avec l'acide ascorbique: et il y a là encore une source d'indications thérapeutiques particulièrement intéressante: c'est ainsi que l'acide ascorbique accélère la cicatrisation des plaies, favorise la régénération des os (HANKE), et des tissus conjonctifs (RANDOIN et MAZOUÉ); quant aux classiques dystrophies osseuses, vasculaires et sanguines du scorbut, elles sortent du cadre de notre sujet.

Corrélations avec certaines hormones et vitamines:

a) Nous avons vu ses rapports avec l'adrénaline et l'on connaît par ailleurs la richesse de la surrénale en acide ascorbique.

b) L'acide ascorbique inhiberait l'effet glycogénolytique de l'hormone thyroïdienne.

c) Il existerait une vitamine synergique de l'acide ascorbique (BENTSATH, RUZNYAK, SZENT-GYORGYI). Cette substance, la vitamine P, qui paraît être un glycoside flavonique, agit en diminuant la perméabilité des endothéliums capillaires: elle possède ainsi une action antihémorragique. Mais son action ne se mani-

feste qu'en présence de traces d'acide ascorbique. Cette nouvelle vitamine se trouve présente comme l'acide ascorbique dans le jus de divers fruits, mais se montre particulièrement abondante dans leur écorce. L'existence de ce corps a évidemment un intérêt considérable : d'abord au point de vue pratique on comprend que, pour se manifester cliniquement, une carence en vitamine C devra être complexe; et que pour la traiter il ne sera peut-être pas toujours suffisant de prescrire de l'acide ascorbique chimiquement pur; il sera au contraire préférable de faire prendre au malade une quantité suffisante de jus de citron; d'autre part, au point de vue doctrinal, ce fait nouveau permettra peut-être d'éclairer le mode d'action de l'acide ascorbique.

Rôle dans la résistance aux intoxications et aux infections :

L'acide ascorbique est certainement l'une des vitamines qui joue l'un des rôles les plus importants dans la résistance du terrain et c'est là une action pratique de la plus haute importance.

Nous envisagerons les indications thérapeutiques de l'acide ascorbique successivement au cours des divers syndromes :

- a) Hypovitaminoses C.
- b) Certaines affections sanguines.
- c) Ulcérations et cicatrisations. Pigmentation.
- d) Au cours des maladies infectieuses.
- e) Manifestations anaphylactiques et affections rhumatismales.

Enfin nous terminerons par l'examen de cas particuliers concernant les indications au cours de la grossesse, chez l'enfant et dans certains cas chirurgicaux.

L'ACIDE ASCORBIQUE, AU COURS DES HYPOVITAMINOSES C.

L'organisme de l'homme est carenable en acide ascorbique, parce qu'il est incapable de faire la synthèse, de ce corps et il se trouve que, en général, dans les conditions actuelles de l'alimentation, il subit en effet une carence partielle. C'est le grand mérite de GIROUD et de ses collaborateurs d'avoir mis ce fait en évidence par leurs travaux; son importance est évidemment capital; il permet de faire une critique rationnelle de l'alimentation actuelle, il justifie surtout la possibilité d'une action thérapeutique par l'administration d'acide ascorbique.

GIROUD arrive à cette notion de carence partielle par l'étude comparée du taux d'acide ascorbique dans divers organes chez des espèces différentes : il observe une constance remarquable pour le même organe, quelle que soit l'espèce considérée, que la régulation de ce corps se fasse à la manière d'une hormone comme chez la plupart des espèces, ou que sa concentration soit fonction de l'apport alimentaire comme chez le cobaye. L'homme, au contraire, fait exception à cette loi; et il est parfaitement logique d'en conclure que l'alimentation artificielle qu'il uti-

lise et notamment la cuisson explique, par un apport insuffisant, cette carence partielle.

Cependant, cette carence partielle, notion déjà formulée par MOURIQUAND, peut être variable d'un individu à un autre : peut-être faut-il rattacher à la *carence fruste* certaines asthénies printanières décrites par DEMOLE, et comme nous le verrons, certains rhumatismes chroniques (MOURIQUAND et DAUVERGNE).

Les dystrophies inapparentes, qui exigent pour se manifester un facteur de révélation (MOURIQUAND) paraissent fréquentes. Mais c'est surtout la notion de *déficience chimique* qui est importante en pratique (GIROUD et LEBLOND) : en effet, en dehors de toutes manifestations cliniques, par conséquent avant l'état de maladie, l'appréciation de cette déficience, justifiera une thérapeutique préventive par l'acide ascorbique. GIROUD et ses collaborateurs insistent après SZENT GYORGYI, sur cette notion capitale en montrant notamment le rôle de l'acide ascorbique dans la résistance du terrain aux infections et aux intoxications, et dans les phénomènes de cicatrisation et de régénération.

Quelles peuvent être les causes de ces carences partielles ? C'est un point d'une grande importance pratique pour les indications thérapeutiques ; en effet il peut s'agir selon les cas d'une *insuffisance d'apport alimentaire*, ou bien d'un *trouble d'absorption*, ou enfin d'un *accroissement physiologique du besoin vitaminique*.

L'insuffisance d'apport alimentaire est très fréquente; il s'agit en pratique, évidemment, d'une insuffisance en éléments végétaux frais, et il faut toujours chercher à dépister à l'origine de telle asthénie, de tels troubles digestifs chroniques, par exemple, un régime de carence partielle, que le malade a suivi sur une indication mal comprise de son médecin, ou même qu'il s'est imposé lui-même sans aucun conseil médical. Rappelons que l'acide ascorbique, absent dans les champignons, les graines et par suite les farines et leurs dérivés, est particulièrement abondant dans les éléments verts des végétaux et certains fruits tels que l'orange et le citron. Il est capital aussi de remarquer que les conserves peuvent priver les fruits de l'acide ascorbique qu'ils contenaient, il en est de même de la cuisson, surtout si l'on rejette l'eau de la cuisson.

La question du lait chez l'enfant joue sans doute un rôle important dans ces carences partielles : en effet le lait de vache est beaucoup moins riche en vitamine C que le lait de femme, et il se trouve encore appauvri dans le lait conservé. Il semble donc indiqué de toujours prescrire du jus de fruit frais toutes les fois qu'une alimentation entièrement artificielle est employée; sauf chez le jeune nourrisson qui semblerait échapper à la carence.

Les troubles d'absorption représentent une cause peut-être assez fréquente de ces carences partielles : c'est ainsi que dans l'anachlorhydrie (anémie pernicieuse, cancer) la vitamine C peut-être détruite dans

le tube digestif (STEPP). Les gastro-entérites chroniques peuvent également favoriser cette destruction. En pratique, dans ces cas, l'administration thérapeutique de l'acide ascorbique devra se faire par une voie parentérale.

Enfin, *l'augmentation du besoin en vitamine C* peut avoir des causes diverses : croissance, grossesse, hyperthyroïdie, diabète, surmenage, mais aussi certains facteurs extrinsèques peuvent intervenir comme certaines intoxications (benzols), certaines infections (pneumonie, rhumatisme, coqueluche, sprue, diphtérie...).

La thérapeutique de ces carences partielles sera commandée par *leur mesure*. Comment celle-ci peut-elle être réalisée ?

Déjà un interrogatoire minutieux portant sur l'alimentation pendant l'année ou les mois qui précèdent, pourront, surtout avec l'usage des tables de richesses des aliments en vitamine C, donner une idée de l'apport alimentaire. Des doses inférieures à 50 mg. par jour doivent faire soupçonner une déficience. L'examen clinique pourra ensuite être utile en décelant certains symptômes précurseurs du scorbut (adulte) ou de la maladie de Barlow (enfant) : notons la fragilité capillaire révélée par l'épreuve du garrot ou de la ventouse.

Déjà la *méthode de Rotter* est plus directe : elle se propose de mesurer le pouvoir réducteur des tissus : on injecte dans le derme une petite quantité

de dichloro-phénol, la décoloration est d'autant plus lente que le pouvoir réducteur des tissus est plus faible; mais l'acide ascorbique n'est pas le seul corps qui intervient dans ce pouvoir réducteur.

En pratique, il faut surtout s'attacher aux *mesures directes* dans le sang et surtout dans les urines et pratiquer *l'épreuve de la charge* : le taux dans le sérum sanguin peut varier entre 0 et 18 mgr. par litre. Un taux inférieur à 5 mg. par litre est un signe certain de déficience en vitamine C. Un taux de 5 à 10 indique la possibilité d'une légère déficience. Au-dessus de 13, il ne peut-être question de déficience. L'état de « saturation » paraît atteint à 20 mg. par litre de sérum. Tous ces chiffres étant mesurés par la réduction du dichloro-phénol.

Dans les urines, un taux inférieur à 10 mg. par litre témoignerait d'une déficience.

Mais c'est surtout *l'épreuve de la charge* qui permet des conclusions intéressantes (HARRIS et BAY); elle peut être pratiquée de la façon suivante : on mesure d'abord le taux urinaire pendant un ou 2 jours; puis on donne quotidiennement au sujet, le matin, une dose de 300 mg. d'acide ascorbique, et l'on note au bout de combien de jours apparaît une élévation de l'élimination urinaire de 40 %. Normalement ce chiffre est atteint le lendemain de la première administration.

Dans les carences au contraire, plusieurs jours seront nécessaires et il faudra administrer des quantités beaucoup plus élevées d'acide ascorbique : ces

quantités donnent ainsi une mesure de la déficience. Selon DEMOLE un déficit de 600 à 900 mg. serait encore dans les limites physiologiques, au-dessus de 900, il est normal, à partir de 2000, il s'agit de précarence C; notons, pour comparaison, qu'au cours du scorbut, on peut trouver des chiffres de l'ordre de 5000.

La *sanction thérapeutique* résultera de ces mesures : bien souvent, il suffira de corriger les régimes de carence pour voir se rétablir les valeurs normales. Pratiquement dans les états de simple *déficience chimique* on donnera par l'alimentation ou en nature 50 à 100 mg. par jour. Dans les états de précarence, il faudra atteindre le chiffre de 300 mg. et l'on voit ainsi que l'épreuve de la charge aura été le premier temps de la thérapeutique.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LES AFFECTIONS SANGUINES

L'acide ascorbique semble avoir donné des résultats thérapeutiques intéressants au cours de divers syndromes hémorragiques.

Les premiers résultats de cet ordre ont été signalés dès 1934 par BÖGER et SCHRODER (de Munich) qui ont obtenu une amélioration remarquable d'un purpura aigu du type HENOCHE par une injection intraveineuse quotidienne de 100 mg. d'acide ascorbique; alors que l'ingestion du même produit était restée inefficace. Les mêmes auteurs signalent qu'ils ont arrêté immédiatement de graves hémorragies intestinales chez un hémophile par des injections intraveineuses d'acide ascorbique; le temps de coagulation qui était de 6 heures, a été ramené à 20 minutes. Ils rapportent enfin l'histoire d'une thrombopénie essentielle aiguë avec ecchymoses, hématuries, stomorragies qui a été améliorée par des injections quotidiennes de 150 mg. d'acide ascorbique.

L'année suivante, en 1935, VOGT publie l'observation d'une femme de 33 ans atteinte de thrombopénie essentielle avec son cortège habituel d'hémorragies multiples : après un traitement par des injections de 300 mg. d'acide ascorbique tous les deux ou trois

jours, l'auteur assiste à une amélioration qui commence dès la première injection. Le même auteur rapporte 3 cas de ménorragies de jeunes filles à état général médiocre, peu influencées par les traitements classiques mis en œuvre : le traitement par injections d'acide ascorbique est suivi de la disparition des hémorragies et d'une amélioration remarquable de l'état général.

D'autres résultats intéressants dans le traitement des hémorragies utérines est signalé dès 1935 par JUNGHAUS.

Depuis ces premières publications, les observations se multiplient : concernant le purpura rhumatoïde (SCHUCHARD (1937)), l'hémogénie (LUNDEI et GIANNONI, 1935), l'hémophilie, le melæna du nourrisson, certaines hémorragies du post-partum (KLINGSPÖHR, 1937), la colite hémorragique, et d'une manière générale, semble-t-il, son efficacité a été signalée *dans toutes les hémorragies capillaires* (FAURE-BEAULIEU, 1938).

Récemment, quelques indications particulières ont pu être précisées : les anémies hémolytiques chroniques (FLEISCHHACKER, 1938), la diathèse hémorragique de la diphtérie grave (DIECKHOFF, 1938), certaines hémoglobinuries et enfin la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Certains, parmi ces faits récents, ne doivent être acceptés évidemment qu'avec une certaine réserve. Cependant, l'action antihémorragique de l'acide ascorbique paraît certaine. Quel est son *mode d'action* ?

Les recherches expérimentales ont montré que l'acide ascorbique diminue le temps de saignement, accélère le temps de coagulation, et augmente la résistance vasculaire; notons que dans cette dernière action, l'acide ascorbique agit synergiquement avec la vitamine P, qui peut améliorer certains purpura ascorbo-résistants. Enfin l'acide ascorbique exerce une action stimulante sur la moelle osseuse (MÜLLER, 1938). Signalons pour terminer un fait négatif : l'acide ascorbique n'a pas d'action sur les plaquettes sanguines.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LE TRAITEMENT DES ULCERATIONS GASTRO-DUODENALES

L'acide ascorbique semble jouer un rôle favorable dans la cicatrisation en général et dans les phénomènes de régénérations cellulaires.

Mais nous voudrions surtout insister dans ce chapitre sur l'intérêt de la thérapeutique par la vitamine C au cours des ulcérations gastro-duodénales.

Tout d'abord, il est établi qu'il existe une déficience en acide ascorbique au cours de l'ulcus gastro-duodéal (ARMENTANO, BOURNE, 1938); il ne faut peut-être pas d'ailleurs voir là un facteur étiologique de l'ulcère, mais plutôt une conséquence : il y aurait peut-être une insuffisance dans l'absorption de la vitamine C. Quelle que soit la signification de cette carence, en pratique, divers auteurs ont obtenu de bons résultats par l'acide ascorbique, particulièrement dans les ulcères peptiques.

Dans ces derniers ulcères, la carence en vitamine C serait presque de règle, et son administration est favorable : il faut prescrire au moins 50 mgr. d'acide ascorbique quatre fois par jour (CHAMBERLIN, 1938).

Sur 13 ulcéreux soignés auparavant sans succès par l'histidine seule, l'acide ascorbique associé à l'histi-

dine permet de réaliser 10 guérisons (DEMOLE, 1938).

En réalité, on sait avec quel esprit critique, il faut accepter le diagnostic de guérison en matière d'ulcères gastro-duodénaux; mais, ne s'agirait-il que d'une médication de la crise ulcéreuse, il y aurait déjà là une acquisition des plus intéressantes.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES

L'acide ascorbique a reçu de très nombreuses applications thérapeutiques dans les maladies infectieuses. D'une manière générale la fièvre s'accompagne d'un certain degré de déficience en vitamine C, liée peut-être à un besoin accru de cette vitamine (BOHNHOLTZER, 1937). L'excrétion de vitamine C est plus abondante au cours de la fièvre (GRIEBEL, 1938).

a) Infections aiguës.

1. LA PNEUMONIE.

La déficience en vitamine C a été observée au cours de la pneumonie (BULLOWA, ROTHSTEIN, RATISH et HARDE, 1936).

BOHNHOLTZER obtient des évolutions abortives de la pneumonie par un traitement très précoce.

VOGL s'attache au traitement des processus pulmonaires inflammatoires par la vitamine C, particulièrement aux complications post-opératoires et il préconise un traitement préventif de ces complications.

HOCHWALD, s'inspirant d'une complication allergique de la pneumonie franche aiguë conseille des

injections de doses très élevées dès les premières heures : il obtient ainsi des évolutions abortives.

2. LA DIPHTÉRIE.

La toxine diphtérique paraît déterminer une chute des taux surrénaliens en acide ascorbique. Aussi cette vitamine a-t-elle été employée comme agent thérapeutique au cours du syndrome malin de la diphtérie : il est nécessaire d'administrer 300 à 500 mg. par jour. Il est bon de l'associer à la cortine. Son action est encore difficile à apprécier : certains (BERNHARDT), signalent des améliorations à condition de l'employer à doses élevées et précocement; d'autres au contraire (WERNER), faisant des statistiques comparées concluent à l'inefficacité de cette thérapeutique, et ce fait paraît en accord avec les essais qui ont été réalisés sur la diphtérie expérimentale (KOSSER, 1938; KING, 1938).

3. TYPHOÏDE.

MARKOFF a constaté une déficience au cours de la typhoïde et a préconisé la thérapeutique de cette maladie par l'acide ascorbique : il signale que seule l'introduction parentérale s'est montrée efficace : il s'agit donc vraisemblablement d'une insuffisance d'absorption. Enfin, les résultats sont encore difficiles à juger : si l'état général se trouve amélioré, par contre l'évolution de la fièvre ne paraît pas raccourcie.

Plus récemment (1938), NAJIB-FARAH signale pour tant des guérisons plus rapides.

4. POLIOMYÉLITE.

Il importe de signaler ici les recherches expérimentales de JUNGBLUT qui parvient à diminuer la mortalité du singe par poliomyélite grâce à des injections quotidiennes de 5 à 100 mg. pendant 15 jours au cours de la phase d'incubation.

5. Enfin il faudrait citer encore presque toutes les maladies infectieuses aiguës : dans le rhumatisme articulaire aigu des déficiences ont été observées, mais par contre l'acide ascorbique ne s'est pas montré actif; GAIRDNER signale en 1938 que la rougeole peut être guérie très rapidement par l'association vitamine C-cortex surrénal. Les états inflammatoires du naso-pharynx sont favorablement influencés (KORBSCH, 1938).

Il est encore difficile de juger la valeur de ces multiples indications : il est vraisemblable que de nouvelles recherches et la critique des résultats déjà acquis permettront de restreindre, en les précisant, les indications de l'acide ascorbique dans les maladies infectieuses aiguës.

b) L'acide ascorbique dans la tuberculose.

Avant même que soit créée la notion de vitamine, les médecins connaissaient l'influence favorable sur la tuberculose d'une diététique bien comprise faisant une large part à une « nourriture vivante » (MOURIQUAND), et les classiques régimes de SAUERBRUCH, de HERMANSDORFER et surtout de GERSON devaient sans

doute une part de leur efficacité à la présence d'acide ascorbique.

C'est en 1922 que MOURIQUAND, MICHEL et BERTOYE cherchent à placer cette conception sur le terrain expérimental : ils constatent chez le cobaye tuberculeux, que le régime scorbutigène accélère l'évolution fatale. De nombreux auteurs ont repris sous diverses formes cette expérience primordiale et, à vrai dire, les résultats sont loin d'être concordants. La contre-expérience a été réalisée en 1924 par LEICHTENTRITT en réalisant une hypervitaminose chez des cobayes tuberculisés : les lésions observées seraient alors plutôt nodulaires, et celle des témoins plutôt miliaries.

En fait, il est encore difficile de tirer des conclusions nettes de ces recherches expérimentales.

En clinique humaine, au contraire, les recherches sont assez concordantes et il semble établi que la tuberculose s'accompagne d'un déficit considérable en acide ascorbique.

Le besoin vitaminique serait considérablement accru (SCHROEDER, 1935; HASSELBACH, 1936) et cela d'autant plus que la forme clinique est plus grave et plus fébrile. Ainsi s'est accréditée la notion de besoins quotidiens supplémentaires en vitamine C (WIDENBAUER, 1937) : il ne suffit pas qu'un tuberculeux reçoive une ration normale de 40 à 50 mg. par jour par exemple, il est nécessaire qu'il en reçoive le double ou le triple : « au moins 150 mgr. par jour » selon les recherches les plus récentes.

Les résultats thérapeutiques sont encourageants :

mais l'acide ascorbique ne peut qu'être un utile adjuvant dans un traitement par ailleurs si complexe et si variable selon les malades. D'ailleurs, si la vitamine est prescrite sous forme de fruits et de légumes frais, comment pourrait-on attribuer à la seule vitamine C le bénéfice thérapeutique obtenu ? Certaines recherches cependant semblent particulièrement sérieuses : celles de RADFORT, de SAVITSCH, et SWEANY (1937) par exemple. Ces auteurs établissent deux statistiques comparatives portant sur un total de 111 malades et ne tenant compte que de variations objectives (taux de l'hémoglobine, formule sanguine).

En pratique, ce sont d'abord les signes généraux qui sont améliorés : l'appétit revient, le poids se relève, l'asthénie disparaît, les troubles gastro-intestinaux rétrocedent (POLICARD).

Quelques points particuliers méritent d'être précisés : on pouvait par exemple espérer améliorer les *hémoptysies* tuberculeuses; en réalité, les résultats sont incertains ou même très douteux : GRUNKA et OTTO (1936). L'action serait plus nette sur les petites hémoptysies récidivantes.

Le cas des *diarrhées chez les tuberculeux* est intéressant à considérer à plus d'un titre : tout d'abord chez ces malades la voie parentérale est formellement indiquée. Mais surtout, certaines de ces diarrhées dites toxiques, qui ne relèvent pas de lésions visibles à l'autopsie, n'auraient-elles pas pour origine une hypovitaminose C : C'est la question que se pose A. POLICARD : en effet ce sont des sujets unis à un

régime strict, souvent privé de fruits et de légumes frais.

Quant aux ulcérations tuberculeuses de l'intestin, leur évolution sera améliorée par l'acide ascorbique comme les ulcérations en général.

Notons enfin que l'acide ascorbique accroît la tolérance à la tuberculine.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LE TRAITEMENT DES PIGMENTATIONS

C'est le problème de la pigmentation chez les addisoniens qui a orienté les premières recherches de SZENT-GYÖRGYI.

Depuis, un petit nombre d'auteurs ont pu établir l'existence d'une hypovitaminose C au cours de l'insuffisance surrénale (SIWIE; THADDEA; WILKINSON et ASHFORD; LAEDRICH, WORMS, PAYET et MENTZER; FIESINGER, DUPUY et AUSSANAIRE).

Quelle est la signification de cette carence ? Trouble d'absorption intestinale pour THADDEA, destruction de la réserve vitaminique des surrénales pour d'autres auteurs ou besoin vitaminique accru par la neutralisation de toxines musculaires selon l'hypothèse de LAEDERICH ?

Quoiqu'il en soit, le fait important c'est que l'acide ascorbique ne prolonge pas la survie d'un animal surrénalectomisé (cobaye ou chien) et qu'en thérapeutique humaine il paraît prudent de ne pas attendre de l'acide ascorbique d'autres actions que l'atténuation puis, la disparition de la pigmentation. Son emploi est donc parfaitement justifié, mais il paraît indispensable de l'associer aux thérapeutiques aujour-

d'hui courantes de la maladie d'Addison : l'emploi de cortine et la rechloruration.

Il convient d'ailleurs de signaler dans l'observation de LOEDERICH et ses collaborateurs une transformation dans l'état général du malade, par l'acide ascorbique alors qu'aucune des deux indications précédentes ne s'étaient montrées efficaces.

En dehors de la maladie d'Addison, l'acide ascorbique agit sur d'autres pigmentations : cirrhose pigmentaire (LAYANI, RAVINA, DONNART et OREISTEIN), mélanodermie des vagabonds, pigmentation actinique; il serait par contre inefficace dans la pigmentation gravidique.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LES RHUMATISMES

On connaît les admirables recherches aujourd'hui classiques de MOURIQUAND sur le scorbut expérimental chronique du cobaye : dans cette forme la survie est très longue, l'état général n'est pas notablement atteint, les manifestations ostéo-hémorragiques habituelles du scorbut sont notées, mais à la fin du troisième mois, on assiste à la constitution de lésions ostéo-articulaires très spéciales qui aboutissent à une ankylose progressive des hanches et des genoux. La radiographie montre un aspect soufflé de la diaphyse, un tassement de la substance osseuse avec épaissement périostique.

Ces lésions ressemblent de très près à certaines atteintes rhumatismales chroniques de l'homme, et il paraît possible de parler de « rhumatisme chronique par carence », de « rhumatisme ankylosant par avitaminose C partielle » (F. FRANÇON).

Quel est dans ce cas l'intérêt thérapeutique de l'acide ascorbique ? Une fois la lésion ostéo-articulaire constituée elle évolue pour son propre compte et ce n'est sans doute pas une surcharge vitaminique qui la fera régresser. Là comme dans presque toutes ses

indications, l'acide ascorbique a surtout un intérêt *préventif*, et ces faits de carence partielle doivent attirer l'attention sur la fréquence et le danger des régimes mal compris.

L'ACIDE ASCORBIQUE DANS CERTAINES MANIFESTATIONS ANAPHYLACTIQUES

HOCHWALD en 1935 a montré que l'acide ascorbique protège les cobayes sensibilisés contre le choc anaphylactique dans une proportion élevée. P. et A. GIROUD en 1936 observe une action protectrice chez l'enfant contre la maladie sérique. Puis des résultats intéressants ont été obtenus dans l'asthme par EPSTEIN (1936), et HAGIESCO (1938). Enfin cette action protectrice s'étend, semble-t-il, à l'égard des érythrodermies novarsénobenzoliques DAINOW (1937), des intolérances à certains produits chimiothérapiques (VAUTREY, 1938), des accidents de l'aurothérapie (SANDE 1938).

Cependant certains auteurs contestent cette efficacité (EYER, ORGASTED et ARELLANO), HUNT (1938) n'obtient, même à doses élevées, que des échecs dans l'asthme bronchique.

Il semble cependant que cette action protectrice à l'égard de certaines manifestations anaphylactiques soit établie; mais certaines remarques doivent être faites : des doses élevées sont nécessaires; surtout, là encore il s'agit d'une médication préventive : il ne saurait être question, par exemple, de traiter une crise d'asthme anaphylactique par la vitamine C; mais la

première crise, on peut espérer prévenir les suivantes et interrompre ainsi l'attaque d'asthme.

En effet quel est le mécanisme d'action de l'acide ascorbique dans l'anaphylaxie ? Il semble bien qu'il ne modifie pas l'action du toxique anaphylactique; il n'empêche pas non plus la réaction antigène-anti-corps; mais entre ces deux termes pathogéniques, il semble s'opposer à la libération du toxique anaphylactique (UNGAR, PARROT et LEVILLAIN 1937). Il ne s'agit donc pas d'une désensibilisation, et l'emploi de l'acide ascorbique ne devra donc en aucun cas porter préjudice aux classiques thérapeutiques de désensibilisation.

REGLES GENERALES POUR LA THERAPEUTIQUE DES HYPOVITAMINOSES C.

Telles sont donc les principales indications thérapeutiques actuelles de la vitamine C.

Un grand nombre d'autres ont encore été décrites : le diabète, la maladie de Basedow, certaines oliguries, qui ne peuvent être détaillées ici.

D'autres indications thérapeutiques concernent la femme enceinte : en effet la grossesse s'accompagne fréquemment de déficience vitaminique; l'absorption d'une dose totale de 350 mgr. d'acide ascorbique en 10 jours régularise cette déficience (TOROK 1938).

Chez l'enfant l'hypovitaminose C serait, particulièrement fréquente, surtout chez ceux qui sont privés du lait maternel. L'acide ascorbique abaisserait la mortalité des prématurés (JAROSCHKA).

Enfin chez le vieillard le taux de l'acide ascorbique est particulièrement abaissé; mais chez lui, l'administration thérapeutique de cette vitamine doit être prudente : elle aurait en effet la propriété d'accélérer le développement des tumeurs (ARLOING, MOREL et JOSSE RAND 1935).

Nous préciserons pour terminer les règles générales pour la thérapeutique des hypovitaminoses C selon G(ROUD et LEBLOND (1938).

On utilisera de préférence la vitamine pure, synthétique par voie buccale ou parentérale. Il faut employer les doses élevées : 20 à 40 mg. par jour chez l'enfant, 100 à 300 mg. chez l'adulte. Le traitement sera continué jusqu'à ce que 40 à 75 pour 100 de la dose administrée soit éliminée par les urines.

Il n'y a qu'une contrindication, le cancer.

La voie buccale est la meilleure sauf dans deux cas qui continueront ainsi les indications de la voie parentérale : les cas aigus où il est nécessaire d'agir vite, les cas de troubles digestifs (achlorhydries gastro-entériques), l'acide ascorbique pouvant alors être mal absorbé.

On prescrira un régime varié, contenant en particulier la vitamine P (citron, végétaux verts comme le paprika, le poivron).

CONCLUSIONS

1. L'acide l-ascorbique, identifié à la vitamine C, contribue à réaliser l'état de résistance normale de l'organisme à l'égard des agressions toxiques ou infectieuses : il n'est donc pas suffisant d'éviter le scorbut qui succède à une longue période inapparente, il faut encore atteindre le taux de saturation qui seul permet de réaliser l'état de santé.

2. Les propriétés de l'acide l-ascorbique en font un agent thérapeutique particulièrement aisé à prescrire : soluble dans l'eau, non détruit par le suc gastrique, il est cependant instable dans le milieu intestinal. Très fréquemment d'ailleurs une diététique mieux comprise suffira à corriger certains apports insuffisants. Le dosage de l'acide l-ascorbique dans les urines et l'épreuve de la charge guideront la thérapeutique.

3. Les indications thérapeutiques de l'acide l-ascorbique paraissent chaque jour plus nombreuses et les faits sont encore souvent insuffisamment nombreux pour juger la valeur de certaines de ces indications. Il semble cependant qu'elles doivent reposer sur l'évaluation vitaminique par les dosages chimiques.

4. Dès maintenant, les résultats les plus intéressants semblent avoir été obtenus dans le traitement de certaines hémorragies capillaires, des ulcères gastro-duodénaux, dans certaines maladies infectieuses, dans les pigmentations cutanées, et dans la prévention des manifestations anaphylactiques.

Vu : Le Président de la thèse.

LOEPER,

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BISE (E.). — *Revue méd. Suisse romande*, 1938, 58, 603-605.
- CHARIF EMANI (M.). — *Thèse de doct. en méd.*, Paris 1936.
- DAINOW (I.). — *Presse Médicale*, 1937, n° 94, 1670-1672.
- EVANS (W.). — *Lancet*, 1938, 234, 308-309.
- FRANCON (F.). — *Revue du rhumatisme*, 1937, 4, 535-591.
- GIROUD (A.). — *Presse Médicale*, 1938, n° 100, 1838-1842.
- HAGIESCO (D.), BAZAVAN (G.), CRISCOTA (M.) et CIORANESCO (M.). — *Presse Médicale*, 1938, n° 78, 1435-1438.
- LAEDERICH, WORMS, PAYET et MENTZER. — *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1938. (3° Série), an. 54 pp. 133-141.
- MENTZER (C.). — *Société de Thérapeutique*, 14 déc. 1938.
- MOURIQUAND (G.). — *Revue de Médecine*, 1937, an. 55, 516-524.
- MANDILLON (G.). — *Revue de Médecine*, 1938. an. 55, 552-557.
- PACHECO (G.) et PARA (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 419.
- PAGNIEZ (P.). — *Presse Médicale*, 1935, n° 99, pp. 2005-2006.
——— *Presse Médicale*, 1935, n° 40, pp. 804-805.
- PENIT (R.). — *Thèse de doct. en méd.*, Paris 1938.
- POLICARD (A.A.). — *Journ. Méd. Lyon*, 1938, p. 611-620.
- SZENT-GYORGYI. — *Deutsche med. Wochensch.*, 1932, p. 852.
- LOEPER. — Les hépatites. (Hépatites bronzées). 1937.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
L'acide l-ascorbique comme agent <i>thérapeutique</i>	10
L'acide l-ascorbique dans les hypovitaminoses C	20
L'acide l-ascorbique dans les affections sanguines	26
L'acide l-ascorbique dans les ulcères gastro-duodénaux.	29
L'acide l-ascorbique dans les maladies infectieuses	31
L'acide l-ascorbique dans les pigmentations	37
L'acide l-ascorbique dans le rhumatisme chronique ..	39
L'acide l-ascorbique dans certaines manifestations anaphylactiques	41
Règles générales pour la thérapeutique des hypovitaminoses C	43
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47

